



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária Nefrologia

Glomerulonefrite pauci-imune ANCA+

Carolina Silva Figueiredo

Maio'2017



TRABALHO FINAL MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária Nefrologia

Glomerulonefrite pauci-imune ANCA +

Carolina Silva Figueiredo

Orientado por:

Dr^a Catarina Teixeira

Maio'2017

Resumo

A vasculite associada a ANCA é um tipo de vasculite que envolve predominantemente os pequenos vasos em qualquer órgão. Os ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibody) são anticorpos citoplasmáticos anti-neutrófilos, envolvidos nos mecanismos patogénicos da doença.

A Granulomatose com Poliangéite (GPA) é um subtipo de VAA, caracterizada por necrose, inflamação granulomatosa e vasculite, que ocorre preferencialmente no aparelho respiratório e rins, mas que pode envolver qualquer órgão.

Apesar da etiologia de GPA permanecer desconhecida, acredita-se que tenha uma base autoimune e que seja despoletada por eventos ambientais em indivíduos geneticamente suscetíveis.

Clinicamente, a GPA apresenta lesões com um espectro morfológico alargado. O acrónimo ELK é usado para descrever o comum envolvimento clínico do ouvido, nariz e garganta (ENT), pulmão (L) e rim (K). Os sintomas constitucionais estão geralmente presentes.

O diagnóstico de GPA baseia-se na combinação de sintomas e sinais clínicos, dados laboratoriais e achados histológicos. O padrão ANCA típico associado à GPA é o c-ANCA reconhecedor do auto-antígeno PR3. Apesar do teste ANCA ser altamente específico, a biopsia renal continua a ser fundamental para a confirmação diagnóstica e para aferir a gravidade do envolvimento renal, o prognóstico e a intervenção terapêutica.

O tratamento da GPA melhorou grandemente a taxa de sobrevivência destes doentes e compreende doses altas de corticosteroides em combinação com ciclofosfamida como terapia de indução, enquanto que para a terapia de manutenção, a azatioprina é o fármaco de escolha.

O caso clínico apresentado refere-se a um doente com GPA com envolvimento predominante do pulmão e rim. A lesão renal sob forma de glomerulonefrite rapidamente progressiva permitiu, em conjunto com o historial clínico do doente, enquadrar a lesão renal no contexto de GPA e instituir terapêutica dirigida com sucesso.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Abstract

ANCA-associated vasculitides is a type of vasculitis that predominantly involves small vessels in any organ. ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibody) are anti-neutrophil cytoplasmic antibodies involved in the pathogenic mechanisms of the disease.

GPA is a subtype of AAV, characterized by necrosis, granulomatous inflammation and vasculitis, that occurs preferentially in upper and lower respiratory tract system and in the kidneys, but may involve any organ.

Although the etiology of GPA remains unknown, it is believed to have an autoimmune basis and may be triggered by environmental events in genetically susceptible individuals.

Clinically, GPA's manifestations are part of a wide morphological spectrum. The acronym ELK is used to describe the clinical involvement of the ear, nose and throat (ENT), lung (L) and kidney (K). Constitutional symptoms are commonly present.

The diagnosis of GPA is based on the combination of symptoms and clinical signs, laboratory data and histological findings. The typical ANCA pattern associated with GPA is the c-ANCA recognizing the PR3 auto-antigen. Although the ANCA test is highly specific, renal biopsy remains essential for diagnostic confirmation and for assessing the severity of renal involvement, prognosis and a therapeutic approach.

GPA treatment greatly improved the survival rate of these patients and consists of high doses of corticosteroids in combination with cyclophosphamide as induction therapy, whereas for maintenance therapy, azathioprine is the drug of choice.

The presented clinical case refers to a GPA disease with a predominant involvement of the lung and kidney. Renal damage as a rapidly progressive glomerulonephritis allowed, with the prior clinical history, setting the renal lesion in the context of GPA disease and to institute successful targeted therapy.

Palavras-chave

Glomerulonefrite pauci-imune - Glomerulonefrite ANCA+ - Vasculite ANCA+.

Key words

Pauci-immune glomerulonephritis - ANCA+ Glomerulonephritis - ANCA + vasculitis.

Índice

Resumo	2
Abstract	3
Palavras-chave	4
Key words	4
Introdução	6
Caso Clínico	11
Discussão	17
Agradecimentos	20
Quadros e Figuras	21
Bibliografia	24

Introdução

A vasculite associada a ANCA (VAA) é um tipo de vasculite que envolve predominantemente os pequenos vasos em qualquer órgão [1].

Os ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibody) são anticorpos citoplasmáticos anti-neutrófilos, pertencentes a uma família de anticorpos que reagem contra proteínas predominantemente expressas nos grânulos dos neutrófilos polimorfonucleares. Estes anticorpos, à observação por imunofluorescência indireta podem apresentar um padrão perinuclear (p-ANCA) ou citoplasmático difuso (c-ANCA) [2]. Os dois antígenos alvo para os ANCA são a mieloperoxidase (MPO) e a proteinase 3 (PR3). Outro auto-antígeno alvo, recentemente reportado e ainda sem frequência definida, é uma proteína de membrana lisossomal (LAMP2) [3].

A VAA caracteriza-se por vasculite necrosante com infiltração de neutrófilos e monócitos. Imunologicamente, a VAA caracteriza-se pela ausência de deposição de imunoglobulinas nas paredes dos vasos (vasculite pauci-imune).

A VAA apresenta diferentes fenótipos clínico-patológicos que incluem a granulomatose com poliangite (GPA), a poliangite microscópica (PAM), a granulomatose com poliangite eosinofílica (GPAE) e a glomerulonefrite crescêntica e necrosante limitada ao rim [3].

A GPA, antigamente conhecida como granulomatose de Wegener, é uma vasculite sistêmica dos pequenos vasos, patologicamente caracterizada por um padrão inflamatório (necrose, inflamação granulomatosa e vasculite) que ocorre preferencialmente no trato respiratório superior e inferior, e nos rins, mas que pode envolver qualquer órgão [4].

Apesar da etiologia de GPA permanecer desconhecida, acredita-se que tenha uma base autoimune e que seja despoletada por eventos ambientais em indivíduos geneticamente suscetíveis [4].

É possível que agentes infecciosos como *parvovirus B19* e *Staphylococcus aureus* desempenhem um papel importante por providenciarem um *primer* antígeno, uma vez que algumas recidivas foram associadas a infecção precedente ou concorrente.

A GPA tem sido documentada entre irmãos e com maior frequência em determinados marcadores do antígeno leucocitário humano (HLA), como B2, B8, DR1, DR2 e DqW7, apesar de ainda serem necessários mais estudos para uma conclusão consistente [5].

As células T representam um papel importante na resposta imune das VAA. É largamente conhecido o papel das células T CD4⁺ e da secreção de interferão gama na formação de granulomas. Os granulomas são achados frequentes na PR3-VAA e não na MPO-VAA.

De acordo com Morgan et al. e vários outros estudos, doentes com VAA apresentam diminuição do número e funcionamento das células T reguladoras, bem como células T efectoras resistentes à ação supressora das células Treguladoras.

Para além da produção de auto-anticorpos, as células B são ainda células apresentadoras de antigénios às células T e podem modular a resposta das células T na vasculite dos pequenos vasos, através da produção de IL-10. Wilde et al demonstraram que há redução do número das células Breguladoras tanto na fase ativa, como na fase quiescente da VAA.

Na Europa, a prevalência da GPA é de 5 casos por 100.000 indivíduos, com uma maior incidência no Norte da Europa. A incidência da GPA tem aumentado e é estimada em 2,5-10 casos por 1 milhão, dependendo da localização geográfica considerada [5], [6].

A GPA pode ocorrer em qualquer etnia mas afeta predominantemente caucasianos. Ambos os géneros são afetados igualitariamente e o espectro de idades envolvidas é alargado, abrangendo idades entre os 8 e os 99 anos. A idade de início da doença é mais comum entre o intervalo dos 50 aos 75 anos [4], [5], [7].

Clinicamente, como documentado por Godman e Churg, em 1954, a GPA clássica inclui a tríade de granulomas necrosantes do sistema respiratório alto e baixo, vasculite sistémica e glomerulonefrite necrosante.

Classicamente, o acrónimo ELK é usado para descrever o envolvimento clínico do ouvido, nariz e garganta (ENT), pulmão (L) e rim (K).

A doença pode apresentar-se confinada a determinados órgãos como por exemplo, ao pulmão ou rim. Por norma, estes doentes não apresentam evidência identificável de vasculite sistémica, mas se exibirem características clínicas e patológicas idênticas aquelas encontradas no envolvimento respiratório ou renal de GPA e, especialmente se apresentarem sorologia ANCA positiva, devem ser incluídas e tratadas como GPA [8]. A progressão para a forma sistémica é imprevisível quando a doença não é tratada. Classicamente, a GPA apresenta lesões com um espectro morfológico alargado. Os doentes geralmente apresentam sintomas inespecíficos como febre, fadiga, perda de peso, artralguas e mialgias. As queixas iniciais, que

motivam mais frequentemente a procura do médico, são as do trato respiratório superior como sinusite, rinorreia anterior purulenta, epistaxis, ulceração nasal e otite média serosa. As cavidades nasais e seios perinasais são os locais mais comuns de lesão na cabeça e pescoço, enquanto os ouvidos se encontram afetados em cerca de 35% dos casos [4].

Achados clínicos de otite supurativa, mastoidite ou perda auditiva devem alertar o profissional de saúde para GPA. Mais de 90% dos doentes apresentam envolvimento do trato respiratório superior.

O envolvimento do trato respiratório inferior apresenta-se como tosse, hemoptise, dispneia e menos frequentemente dor torácica pleurítica e obstrução traqueal, estando presente num número elevado de doentes. Inicialmente, à data do diagnóstico, cerca de 50% dos doentes tem infiltrados pulmonares uni ou bilaterais. O derrame pleural foi reportado em 12% dos casos [4].

O envolvimento renal é uma das manifestações mais comuns da AAV (77 a 85% dos doentes) e um importante fator prognóstico. A principal forma de apresentação é como insuficiência renal rapidamente progressiva, caracterizada pela diminuição da taxa de filtração glomerular num período de dias a semanas. Nestes doentes a urina II apresenta eritocitúria, com eritrócitos dismórficos, cilindros eritrocitários, leucocitúria e proteinúria habitualmente sub-nefrótica. Em alguns casos, a apresentação pode ser mais indolente, caracterizando-se pela presença de alterações assintomáticas do sedimento urinário, sem deterioração da função renal. Os achados anatomopatológicos típicos são os de glomerulonefrite necrosante, com necrose fibrinóide segmentar dos pequenos vasos e infiltração leucocitária, associados ou não à presença de crescentes. A imunofluorescência caracteriza-se pela ausência ou escassez depósitos imunes (pauci-imune).

O envolvimento dermatológico tem sido reportado em cerca de 50% de doentes com GPA, sendo a púrpura das extremidades inferiores do corpo o achado mais comum. De forma menos comum, úlceras, vesículas, pápulas, nódulos subcutâneos e lesões semelhantes às encontradas na pioderma nodosa podem ser encontradas.

O envolvimento do SNC acontece em cerca de 33% dos doentes e manifesta-se mais frequentemente por mononeurite múltipla.

O envolvimento cardíaco é raro, com a pericardite a apresentar-se como a complicação mais comum (6%). Contrariamente a outras vasculite, na GPA a doença não coronária cardíaca é mais comum do que doença coronária [5].

Relativamente ao diagnóstico de GPA, este baseia-se na combinação de sintomas e sinais clínicos associados a dados laboratoriais e achados histológicos. A serologia ANCA positiva não é uma condição essencial para o diagnóstico de GPA se estiverem presentes manifestações clínicas e achados histológicos compatíveis. De igual forma, a interpretação de uma serologia ANCA positiva sem achados clínicos característicos ou evidência histológica sugestiva de vasculite associada a ANCA deve ser feita de forma cautelosa. Os ANCA são altamente específicos para esta doença e tem essencialmente 2 aplicações: são importantes para o diagnóstico e ainda representam marcadores da atividade da doença.

O padrão ANCA típico associado à GPA é o c-ANCA reconhecedor do auto-antígeno PR3. Menos de 20% dos doentes com GPA apresentam o p-ANCA reconhecedor do auto-antígeno MPO. Os c-ANCA, inicialmente reportados em 1985 por Wan der Woude et al., são altamente específicos, especialmente numa fase ativa da doença, pelo que a sua presença representa uma grande ajuda no diagnóstico [4], [9], [10].

Apesar do teste ANCA ser altamente específico, a biópsia renal continua a ser fundamental para a confirmação diagnóstica e para aferir a gravidade do envolvimento renal, o prognóstico e a intervenção terapêutica [11],[4].

Por se tratar de uma doença de difícil diagnóstico, atrasa-se frequentemente se o início do tratamento, permitindo que a doença possa progredir para uma fase irreversível.

O tratamento da GPA é dividido em tratamento de indução, no qual o objetivo é obter uma rápida remissão da doença, o que corresponde à ausência de manifestações de vasculite e, do ponto de vista de envolvimento renal, se traduzem por ausência de hematúria microscópica, diminuição ou estabilização da proteinúria e da taxa de filtração glomerular (TFG), e em tratamento de manutenção, que preconiza a manutenção do estado de remissão e evicção de recidivas.

A terapia de indução compreende doses altas de corticoesteroides em combinação com ciclofosfamida. O rituximab, um anticorpo monoclonal CD20 que causa depleção dos linfócitos B, é uma alternativa à ciclofosfamida, em casos em que esta seja contra-indicada [12],[13],[13].

Em casos de maior gravidade, com presença de hemorragia alveolar ou necessidade de terapêutica de substituição da função renal, deve ser associada plasmaferese ao esquema terapêutico [12].

Já no tratamento de manutenção, a primeira escolha é a azatioprina, que deverá ser mantida por um período mínimo de 18 meses. Alternativas terapêuticas, em caso de contra-indicação à azatioprina, são o micofenolato mofetil e o metotrexato [12].

A persistência de positividade para ANCA-PR3 após a terapêutica de indução e o envolvimento do pulmão/região ORL estão associados a uma maior risco de recidiva. No entanto, por apresentarem especificidade limitada, a medida isolada dos níveis séricos de ANCA não deve determinar a atitude terapêutica [14].

O melhor achado clínico preditivo de evolução renal é a taxa de filtração glomerular (TFG) obtido na apresentação inicial do doente. A idade avançada, o valor aumentado de creatinina sérica, hemoptises e falência renal dependente de diálise correlacionam-se com um pior prognóstico global [15].

Apesar do prognóstico de DPA ter melhorado drasticamente com a introdução de imunossupressão, a morbidade da própria doença é significativa, bem como os efeitos adversos associados ao tratamento imunossupressor, em particular, surgimento de alterações hematológicas e a longo prazo doenças hematológicas, assim como doenças malignas de órgãos sólidos, para além do importante risco infeccioso bem documentado associado à terapia imunossupressora. [16].

Caso Clínico

Doente do género masculino, 49 anos, caucasiano, em união de fato, técnico informático de profissão, atualmente desempregado, natural e residente em Loures.

Recorreu ao serviço de urgência (SU) em março de 2014 por quadro de mialgias, anorexia com perda ponderal (10kg em cerca de um mês) e tosse escassa. Negou febre, sudorese noturna, expetoração, dispneia ou hemoptises. Não notou alteração da diurese ou das características macroscópicas da urina, nem aparecimento de edema periférico. Negou igualmente queixas gastrointestinais como diarreia, náuseas, vómitos, hematoquézias ou melenas, queixas otorrinolaringológicas ou lesões cutâneas.

Doente até então aparentemente saudável, sem doenças conhecidas nem história de cirurgias ou internamentos prévios. Apresentava hábitos tabágicos ativos, com uma carga tabágica de 40 UMA. Negou hábitos alcoólicos e referiu hábitos toxicofílicos no passado, suspensos há 17 anos, caracterizados pelo consumo de heroína fumada, negando consumos intravenosos.

Ao exame objetivo apresentava-se consciente, orientado na pessoa, espaço e tempo, colaborante, com tensão arterial (TA) de 124/80 mmHg, frequência cardíaca (FC) de 90 bpm, saturação de oxigénio (Sat O₂) de 95% em ar ambiente, eupneico, apirético. As mucosas encontravam-se descoradas, mas hidratadas. Sem alterações da pele. À auscultação cardíaca (AC), S1 e S2 apresentavam-se rítmicos e normofonéticos, sem extrasons audíveis. À auscultação pulmonar (AP), o murmúrio vesicular estava diminuído no hemitorax direito e mantido à esquerda, sem ruídos adventícios. A auscultação abdominal revelava ruídos hidroaéreos em ritmo adequado. À palpação e percussão, o abdómen apresentava-se mole, depressível, indolor e timpânico. Não se observava edema ou sinais inflamatórios nos membros superiores ou inferiores. Exame neurológico sumário revelava ausência de sinais meníngeos, sem défices motores.

Laboratorialmente salientava-se ligeira leucocitose ($12,3 \times 10^3/\text{uL}$), sem neutrofilia e trombocitose ($484 \times 10^3/\text{uL}$), velocidade de sedimentação (VS) de 93 mm/h, Gama-Glutamiltransferase (GGT) de 582 UI/L, fosfatase alcalina (FA) de 210 UI/L e proteína C reativa (PCR) aumentada (11,45 mg/dL). Sem anemia (Hb 13,1 g/dL), função renal normal (ureia 29mg/dL, creatinina 0,80 mg/dL), ionograma

normal (Na^+ 139 mmol/L, K^+ 4,7 mmol/L, Cl^- 97 mmol/L), albumina 3,8 g/dL e proteínas totais 6,8 g/dL. Não foi pedido exame de urina tipo II.

Fez uma radiografia do tórax (Fig.1) que revelou lesão focal hipotransparente, nodular, com limites bem definidos no terço médio do pulmão direito, e uma lesão com características semelhantes à anteriormente descrita, de menores dimensões, localizada na junção do lóbulo superior e inferior do pulmão esquerdo.

Atendendo à estabilidade clínica do doente, programou-se estudo etiológico em ambulatório. Teve alta medicado com Paracetamol (1g em intervalos de 8 horas), Tramadol (100mg de 12 em 12 horas) e Lorazepam (1a2mg por dia), tendo sido encaminhado para seguimento em consulta de Pneumologia Oncológica, atendendo a alta suspeita de neoplasia do pulmão.

Do estudo realizado em ambulatório, a tomografia computadorizada (TC) (Fig.2) revelou uma “...massa ocupando, essencialmente, o segmento anterior do lobo superior direito, desprovida de broncograma aéreo, com área de necrose/liquefacção central com 9 cm e volume estimado de 175 cc. Coexistem lesões satélites centimétricas no mesmo lobo e, ainda, no lobo superior do pulmão contra-lateral. Gânglios hilares e para-traqueais homolaterais sem alterações.”. A biopsia pulmonar guiada por TC, realizada no final do mês de abril revelou: “...cilindro de parênquima pulmonar com fibrose e espessamento de septos alveolares, que se acompanha de infiltrado inflamatório de polimorfonucleados, com numerosos macrófagos e proliferação de capilares. Não há tecido de neoplasia, sendo os aspectos a favor de zona cicatricial.”.

Alguns dias após a biópsia pulmonar, o doente recorreu ao SU por um quadro de dispneia, dor pleurítica e tosse. Ao exame objetivo apresentou PA de 142/71 mmHg, FC de 121 bpm, SatO₂ de 94% em ar ambiente, apirético, polipneico, com pele e mucosas descoradas, mas hidratadas. À auscultação cardiopulmonar S1 e S2 taquicardicos, murmúrio vesicular ausente no hemitórax direito e mantido à esquerda, sem ruídos adventícios. O abdómen encontrava-se mole, depressível, indolor à palpação, e timpânico à percussão, com RHA positivos. Os membros apresentavam-se sem edema ou sinais inflamatórios.

Laboratorialmente apresentava Hb 13.7g/dL, leucocitose ($28,2 \times 10^3/\text{uL}$) com neutrofilia (90.7%), PCR 49.81mg/dL, ureia 39mg/dL, creatinina 0.73mg/dL, Na^+ 130

mmol/L e K^+ 4.5mmol/L. O exame de urina tipo II não revelou presença de elementos anormais, nomeadamente proteínas, glucose, nitritos ou leucócitos, à exceção de vestígios de hemoglobina. O exame microscópico do sedimento urinário revelou raros leucócitos (<5/campo). A gasimetria com FiO_2 21% revelou: pH 7.49, PCO_2 33mmHg, pO_2 71mmHg, HCO_3^- 25.1mmol/L, $satO_2$ 95%, lactato 10.0mg/dL. A radiografia do tórax (Fig3) mostrou hipotransparência na metade inferior do pulmão direito com nível bem definido e seio costo-frênico direito não permeável. Admitiu-se a presença de Piopneumotórax, tendo sido internado e iniciado antibioterapia endovenosa (e.v.) com meropenem. Fez toracocentese com drenagem de conteúdo purulento onde foi isolado *Streptococcus anginosus* sensível a ampicilina, cefotaxima e levofloxacina. Cumpriu onze dias de antibioterapia endovenosa (meropenem e levofloxacina) durante o internamento, tendo mantido levofloxacina *per os* durante dez dias após alta hospitalar.

Em junho de 2014, o doente apresentou-se na consulta de Pneumologia com persistência das queixas respiratórias, constatando-se, ao exame físico, uma fistula pleuro-cutânea na região torácica posterior direita, com drenagem de líquido purulento fétido e diminuição do murmúrio vesicular do mesmo lado. Foi decidido reinternamento para drenagem e antibioterapia. Laboratorialmente apresentava Hb 12,3 g/dL, neutrófilos 78,1%, ureia 25 mg/dL, creatinina 0,58 mg/dL, Na^+ 141 mmol/L, K^+ 4,2 mmol/L, Cl^- 97 mmol/L, PCR 0,57mg/dL. Foi repetida TC torácica que revelou “...duas câmaras de hidropneumotórax loculado à direita...”. Apesar de 6 semanas de antibioterapia com vancomicina e meropenem, houve necessidade de toracotomia com pleurectomia parietal e visceral que se realizou sem intercorrências e com boa evolução subsequente. À data de alta, dia 8 de julho, a creatinina sérica era de 0,69 mg/dL.

Em setembro de 2014, recorreu ao SU por manutenção das queixas que motivaram a primeira vinda às urgência (mialgias, perda de peso, tosse seca) e ainda por quadro de poliartralgias, mais marcadas ao nível das mãos, tornozelos e ombros, de características inflamatórias, com um mês de evolução.

Ao exame objetivo, à entrada, apresentava-se ansioso, eupneico, sem sinais de dificuldade respiratória, $Sat\ O_2$ 97% em ar ambiente, normotenso (PA:106/74 mmHg), taquicárdico (FC:102 bpm), apirético (temperatura timpânica de 36,5°C). À auscultação pulmonar apresentava diminuição do murmúrio vesicular na base direita

do tórax. Sem edema periférico ou sinais de trombose venosa profunda. Sem lesões cutâneas visíveis ou adenopatias. Articulações sem sinais inflamatórios ou dor à palpação. Não foi descrito exame neurológico no relatório de urgência.

Nos exames complementares de diagnóstico destacou-se Hb 12 g/dL, leucócitos $9,6 \times 10^3/\text{uL}$, neutrófilos 72,9%, plaquetas $610 \times 10^3/\text{uL}$, creatinina 0,73mg/dL, ureia 17 mg/dL, Na^+ 138mmol/L, K^+ 4,1 mmol/L, Cl^- 100 mmol/L, PCR 19,8 mg/dL. Não foi realizado exame de urina tipo II à admissão.

Do estudo analítico complementar inicial realizado durante o internamento, a destacar PSA, CK e LDH com valores normais, anemia normocítica normocrômica, com cinética de ferro sugestiva de anemia de doença crónica (Hb 11,3 g/dL, VGM 86fL, HGM 27pg, CHGM 32g/gL, ferro sérico 44 ug/dL, ferritina 478,2 ug/dL, transferrina 119 mg/dL e capacidade total de fixação do ferro 126 ug/dL). O esfregaço de sangue periférico revelou discreta hipocromia, sem outras alterações. A VS encontrava-se elevada (100 mm/h), apresentava electroforese de proteínas séricas com padrão inflamatório (α_1 e α_2 aumentadas) e doseamento de imunoglobulinas normal. O exame sumário da urina apresentava leucocitúria (+) e hematúria (+++) sem proteinúria. O exame microscópico do sedimento revelou células epiteliais raras, alguns leucócitos (5-10/campo) e alguns eritrócitos (5-10/campo), albumina 2,4 g/L, proteinúria de 24h quantificada em 1477 g/24h. O estudo de auto-imunidade revelou ANCA anti-PR3 positivo (57 U/mL). O restante estudo que incluiu ANCA anti-MPO, anticorpos anti-membrana glomerular basal (anti-GBM), anticorpos anti-DNA (ANA) e AMA foi negativo. As serologias para HIV, Hepatite B e C foram negativas.

Durante o internamento, o doente não apresentou outras alterações à exceção de ligeiro edema das extremidade das mãos e hiperémia ocular direita avaliada como uveíte anterior não granulomatosa do olho direito.

Os valores de creatinina sérica subiram, num período de duas semanas de internamento, de 0,73mg/dL (data de admissão do doente) para 1,19mg/dL (data de alta clínica).

Foi realizada uma ecografia reno-vesical, sem alterações relevantes. A avaliação prostática revelou “próstata com dimensões aumentadas de volume e com estrutura heterogénea de forma difusa.” Foi também realizada broncofibroscopia (Fig4) no quarto dia do internamento que revelou ulcerações das mucosas na laringe, árvore brônquica direita (ABD) e árvore brônquica esquerda (ABE), com hemorragia

nas duas últimas localizações, sem evidência histológica de tecido neoplásico. O lavado bronco-alveolar (LBA) revelou células inflamatórias e foi negativo para células malignas e granulomas. O exame direto e cultural do LBA foi negativo para bacilos ácido-alcool resistentes.

Por impressão diagnóstica de Granulomatose com Poliangéite iniciou-se corticoterapia sistêmica com prednisolona na dose de 1mg/kg/dia.

Alguns dias após alta clínica, em consulta de Medicina Interna, o doente reforçou a melhora franca das queixas mio-articulares. Encontrava-se apirético, sem sintomatologia sugestiva de processo infeccioso. Clinicamente apresentava-se melhorado, eupneico, corado e hidratado, com melhoria do olho vermelho e do edema periférico, sem outras queixas. Laboratorialmente, apresentava-se com anemia normocítica normocrômica ($10,4 > 11,1\text{g/dL}$), aumento de creatinina sérica ($1,19\text{mg/dL} > 1,34\text{ mg/dL}$), sem outras alterações. Realizou biópsia nasal que revelou "...fragmentos de mucosa do revestimento nasal, com ligeira inflamação crônica inespecífica, sem evidência de qualquer processo infeccioso, nomeadamente granulomatoso, nem evidência de lesões de vasculite ou necrose epitelial".

Em outubro de 2014, pela alteração das características da urina II (presença de proteinúria ++ e hematúria +++), sedimento urinário com leucócitos (10-30/campo) e eritrócitos (1-5/campo), VS (95mm/h), ANCA-PR3 + e aparecimento de insuficiência renal rapidamente progressiva objetivada pela subida de creatinina de 1,34 mg/dL com um pico de 1,88mg/dL num período de 2 semanas, foi encaminhado para a consulta de Nefrologia, tendo sido posteriormente internado eletivamente para a realização de biópsia renal.

A biópsia renal percutânea ecoguiada do rim esquerdo (Fig 5, 6, 7 e 8) com colheita de nove glomérulos evidenciou sinais de cronicidade: oito dos nove glomérulos tinham crescentes fibrosados e um tinha um crescente fibro-celular e presença de necrose fibrinóide. A avaliação do interstício mostrou fibrose e atrofia tubular em 75% da amostra. A imunofluorescência foi negativa.

Perante os achados da biópsia renal, o doente fez três pulsos de metilprednisolona mantendo prednisolona oral após esquema de metilprednisolona, ao qual foi adicionada Ciclofosfamida (seis ciclos com intervalo de um mês, na dose de 750 mg/m²), que o doente cumpriu entre outubro de 2014 e março de 2015.

Na sequência da lesão renal e tratamento imunossupressor, verificou-se o aparecimento de hipertensão arterial (HTA) que foi facilmente controlada com diurético (Furosemida). Nos dias seguintes aos ciclos de corticoterapia, o doente referiu astenia, mas sem história de complicações infecciosas ou hematológicas. Nos meses seguintes iniciou desmame de corticoterapia com melhoria da HTA que permitiu suspender diurético. Iniciou IECA para controlo da proteinúria com boa resposta (ratio albumina /creatinina urinário de 558 mg/g) e valores tensionais controlados. O doente referiu melhoria da sintomatologia sistémica até resolução completa.

Laboratorialmente, em março de 2015, no final da terapia com ciclofosfamida, apresentava melhoria franca, com correção total de anemia (Hb 14,4 g/dL), recuperação da função renal (creatinina 1,00 mg/dL), melhoria das características de urina II que se apresentava sem hematúria, apenas com vestígios de proteinúria. Houve descida de VS para 41 mm/h e do doseamento do ANCA-PR3 para 1,4 U/mL. Admitiu-se excelente resposta à imunossupressão de indução com entrada em remissão.

Dada a gravidade da doença renal, a presença de doença pulmonar e a persistência de ANCA PR3+, ainda que em menor título, optou-se por fazer a imunossupressão de manutenção com Azatioprina na dose de 2mg/Kg/dia que cumpriu durante 18 meses, entre abril 2015 e outubro de 2016, prevendo-se a suspensão da terapia de manutenção após cumprimento do esquema terapêutico. Em abril de 2015 laboratorialmente apresentava-se sem anemia, com creatinina de 1,06 mg/dL, ureia de 28 mg/dL, ionograma sem alterações e urina II com vestígios de proteinúria e de hematúria. O rácio creatinina/ albumina urinárias era de 785mg/dL.

Em outubro de 2016, o doente encontrava-se sem queixas, clinicamente bem. Laboratorialmente, não apresentava anemia (Hb 14,1g/dL), creatinina de 1,08 mg/dL, ureia de 33 mg/dL e ionograma sem alterações. Sem parâmetros inflamatórios aumentados (PCR 0.05 mg/dL) e análise de urina tipo II com proteinúria ++, sem hematúria. O rácio creatinina/albumina urinárias desceu para 140 mg/g. A TC do tórax (Fig9) revelou “Regressão acentuada das lesões pulmonares presentes no estudo prévio de 16/09/2014, persistindo do lado direito algumas faixas atelectásicas de aspecto residual. Presença de discreto enfisema subpleural apical, bilateral. Mediastino sem adenomegalias ou massas expansivas valorizáveis.”.

Discussão

Perante queixas sistêmicas inespecíficas associadas a um quadro consumptivo e tosse escassa, num doente com hábitos tabágicos ativos e marcados e com as referidas alterações na radiografia do tórax, as hipóteses diagnósticas mais prováveis seriam uma doença de origem infecciosa ou neoplásica, nomeadamente tuberculose, neoplasia primária do pulmão ou metástases pulmonares.

Os exames realizados para estudo da massa pulmonar, nomeadamente a biópsia, não confirmaram a hipótese de neoplasia, mostrando apenas a presença de infiltrado inflamatório composto por polimorfonucleares e macrófagos. O exame direto e cultural do lavado broncoalveolar (LBA) foram negativos, tal como a pesquisa de bacilos ácido-álcool resistentes, tendo sido apenas identificados alguns polimorfonucleares e flora saprófita. A broncofibroscopia (Fig3) não revelou alterações e o estudo citológico do LBA mostrou a presença de células inflamatórias com numerosos macrófagos, novamente sem evidência de células neoplásicas.

Com os resultados destes exames, a etiologia da lesão pulmonar mantinha-se desconhecida.

Nesta fase, o doente não apresentava anemia, tinha função renal normal e as alterações no exame de urina tipo II eram frustes. Só seis meses mais tarde, por manutenção das queixas sistêmicas e com uma investigação mais rigorosa, se documentaram outras alterações que apontaram para a existência de patologia sistémica com envolvimento respiratório baixo e renal, simultaneamente. Nessa altura o doente já apresentava anemia, aumento dos parâmetros inflamatórios e sedimento urinário ativo.

O acometimento renal começou por se manifestar por hematúria vestigial em maio de 2014. Quatro meses depois, em setembro de 2014, o exame sumário da urina revelou hematúria +++, que em outubro se associou a proteinúria ++ e presença de leucócitos (10-30/campo) e eritrócitos (10-30/campo) ao exame microscópico do sedimento urinário. A partir dessa altura, constatou-se elevação da creatinina com padrão rapidamente progressivo (creatinina sérica de 1,34mg/dL no dia 02/10/14, de 1,65 mg/dL no dia 13/10/14 e de 1,88 mg/dL após três dias).

A GNRP (Glomerulonefrite rapidamente progressiva) é definida como diminuição da função renal que se instala num período de dias a semanas e apresenta-

se habitualmente com hematúria e proteinúria subnefrótica [18]. A creatinina pode ser um marcador tardio da doença renal, pelo que uma avaliação cuidada do sedimento urinário desde cedo é importante para o diagnóstico precoce de doença renal [17].

A correspondência histopatológica da GNRP é a presença de glomerulonefrite crescêntica, com crescentes formadas a partir proliferação extracapilar das células epiteliais com afeção de mais de 50% dos glomérulos [18]. No caso clínico analisado mais de 80% dos glomérulos analisados apresentavam crescentes e a grande maioria apresentava sinais de cronicidade, nomeadamente fibrose dos crescentes, fibrose intersticial e atrofia tubular em 75% da amostra.

A biópsia renal é sempre importante para uma melhor caracterização histológica e apresenta implicações terapêuticas e prognósticas, assumindo importância crítica no diagnóstico da glomerulonefrite pauci-imune (GNPI) e GNRP em geral. As características patológicas que permitem identificar a GNPI são: necrose fibrinóide das ansas capilares, proliferação extracapilar com formação de crescentes, infiltrado inflamatório periglomerular e intersticial, e ausência de deposição de complexos imunes [11][15]. No caso clínico apresentado, a presença destas características permitiu a confirmação do diagnóstico de glomerulonefrite crescêntica pauci-imune ANCA+.

Mesmo em doentes com envolvimento pulmonar predominante, a biópsia renal é geralmente preferida à biópsia pulmonar, na medida em que está associada a maior capacidade diagnóstica e menor risco iatrogénico [16], [22].

O tipo de ANCA usualmente associado a GPA é o PR3-ANCA, mas 10-20% apresentam MPO-ANCA na Europa e, na Ásia, mais de 50% dos doentes também apresenta positividade para MPO-ANCA. Apesar da doença GPA pertencer a VAA, o diagnóstico pode ser estabelecido na ausência de ANCA+. O facto de a grande maioria dos doentes com GPA apresentar valores ANCA positivos, e de os seus níveis aumentarem na fase de doença ativa, sustenta o papel patogénico dos auto-anticorpos, bem como a associação genética entre a GPA e o gene que codifica a proteínase 3 (PRTN3) e a alfa1-antitripsina (SERPINA1), o inibidor de PR3 [19].

O doente apresentado foi tratado empiricamente com corticoiesteroides porque os achados clínicos e a presença de ANCA no soro tornaram a GPA a hipótese diagnóstica mais provável.

Antes da instituição de terapia eficaz, o tempo médio de sobrevivência de adultos com GPA não tratada era de apenas cinco meses, com 82% dos doentes a

morrerem no primeiro ano e 90% no segundo ano. Apesar da melhoria com o uso de corticoesteroides, o tempo médio de sobrevida aumentou apenas até doze meses e meio. Com o surgimento da terapia citotóxica, a sobrevivência dos doentes melhorou drasticamente [12].

Todos os doentes com vasculite ANCA+ têm indicação para terapia imunossupressora de indução. A terapia de indução de primeira linha corresponde à associação de corticoesteroides e Ciclofosfamida. Quando contra-indicada ou mal tolerada, o Rituximabe pode ser usado em alternativa. O Rituxumabe apresenta eficácia equivalente à Ciclofosfamida como terapia inicial e não há evidência de taxas de efeitos adversos diferentes. No entanto, ainda se aguardam estudos com resultados a longo-termo, incluindo o perfil de segurança do fármaco. Para além disso, o custo elevado do rituximabe em comparação com o da ciclofosfamida limita a sua utilização [12], [13].

No que diz respeito à terapia de manutenção, até à data, nenhum ensaio placebo controlo randomizado (RCT) testou o benefício desta, apesar de existirem RCTs que comparam a eficácia de diferentes esquemas de terapia de manutenção. O provável benefício desta terapia depende da avaliação do risco de recidiva, o qual deve ser avaliado individualmente. No caso clínico apresentado, pela gravidade da doença renal, presença de doença pulmonar e a persistência de ANCA PR3+ ainda que em menor título, optou-se por fazer a imunossupressão de manutenção com Azatioprina, que é o fármaco de eleição [12].

Agradecimentos

A realização do Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina representa um trabalho individual. No entanto este não seria possível sem o apoio, suporte e amizade que me foi dado durante a sua realização. Assim, gostaria de agradecer ao Professor Doutor Edgar Almeida, diretor do Serviço de Nefrologia do Hospital Beatriz Ângelo, por permitir a realização deste trabalho no âmbito da Clínica Universitária de Nefrologia e à Dr.^a Catarina Teixeira, orientadora desta dissertação, agradeço todo o apoio, o acompanhamento e as críticas, a partilha do conhecimento e as valiosas contribuições para a realização deste trabalho. Sem a sua paciência, disponibilidade e bondade este trabalho não seria possível.

Quadros e Figuras

	2014														
	15/09	18/09	19/09	22/09	25/09	29/09	02/10	13/10	16/10	17/10	23/10	27/10	15/11	01/12	23/12
Creatinina mg/dL	0,73	0,84	0,83	1,05	1,25	1,19	1,34	1,65	1,88	1,44	1,38	1,25	1,27	1,41	1,41
Ureia mg/dL	17	18	21	18	20	60	61	70	81	81	66	63	58	49	49
Proteinúria								++ (0,30-2,0g/L)			++		++		
Leucocitúria		+													
Hematúria		+++						+++			+++		+		
Sedimento urinário		Leucócitos(10-30/campo) Eritrócitos(1-5/campo)						Leucócitos(10-30/campo) Eritrócitos(1-5/campo)			Leucócitos(5-10/campo) Eritrócitos(5-10/campo)		Leucócitos(1-5/campo) Eritrócitos(1-5/campo)		Leucócitos(1-5/campo) Eritrócitos(1-5/campo)

Tabela 1(Tab1) – Variação da creatinina, ureia, proteinúria, hematúria e sedimento urinário no ano 2014

	2015						
	07/01	06/02	12/03	15/04	09/05	22/08	15/12
Creatinina mg/dL	1,22	1,13	1,00	1,06	0,88	0,78	1,10
Ureia mg/dL	42	37	42	28	33	37	31
Proteinúria	+(0,15-0,30g/L)	Vestígios				++	
Leucocitúria							
Hematúria	Vestígios	-				-	
Sedimento urinário	Leucócitos(1-5/campo)	Leucócitos(1-5/campo)				Leucócitos(1-5/campo)	

Tabela 2(Tab2) - Variação da creatinina, ureia, proteinúria, hematúria e sedimento urinário no ano 2015

	2016		
	12/03	28/05	03/09
Creatinina mg/dL	0,83	0,97	1,08
Ureia mg/dL	37	36	33
Proteinúria	+(0,15-0,30g/L)	++	++
Leucocitúria			
Hematúria	-	-	-
Sedimento urinário	Leucócitos(1-5/campo)	Leucócitos(1-5/campo)	Leucócitos(1-5/campo)

Tabela 3(Tab3)- Variação da creatinina, ureia, proteinúria, hematúria e sedimento urinário no ano 2016

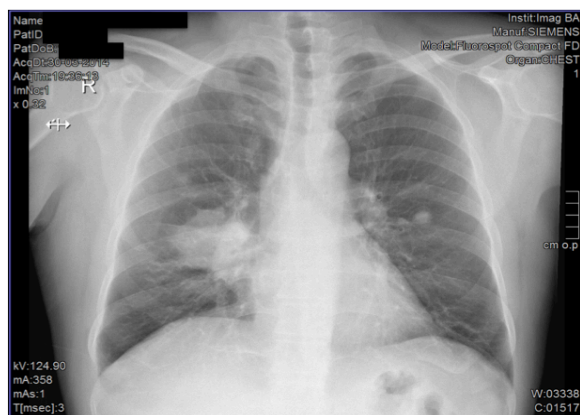


Figura1(Fig1): Radiografia de tórax, março de 2014

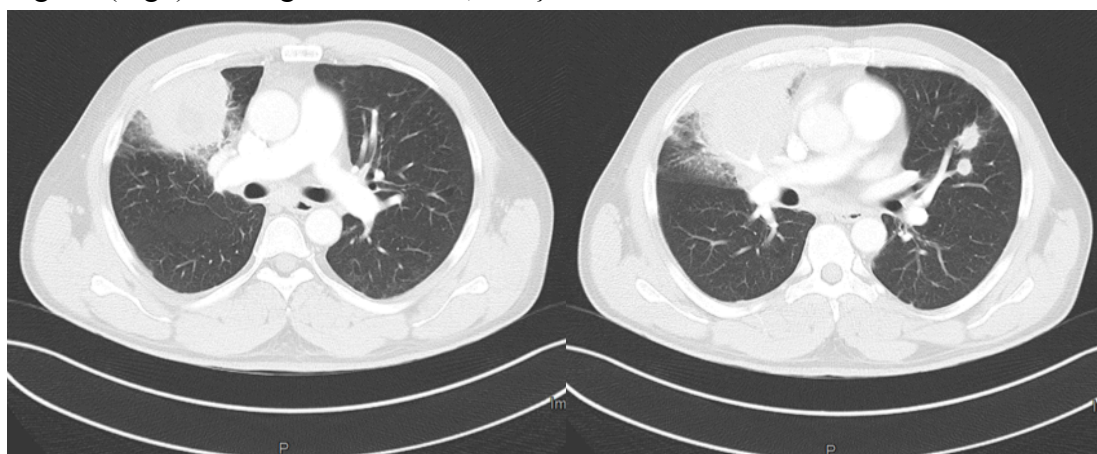


Figura2(Fig2): TC de tórax, abril de 2014

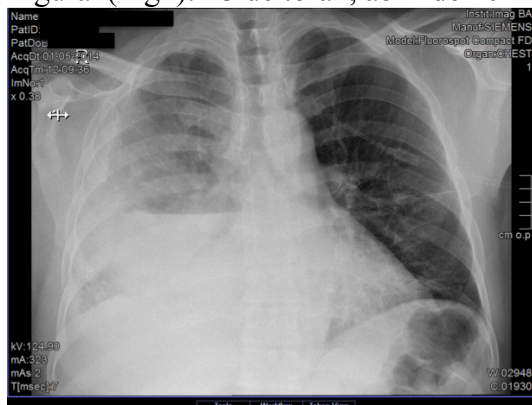


Figura3 (Fig3): Radiografia de tórax, maio de 2014

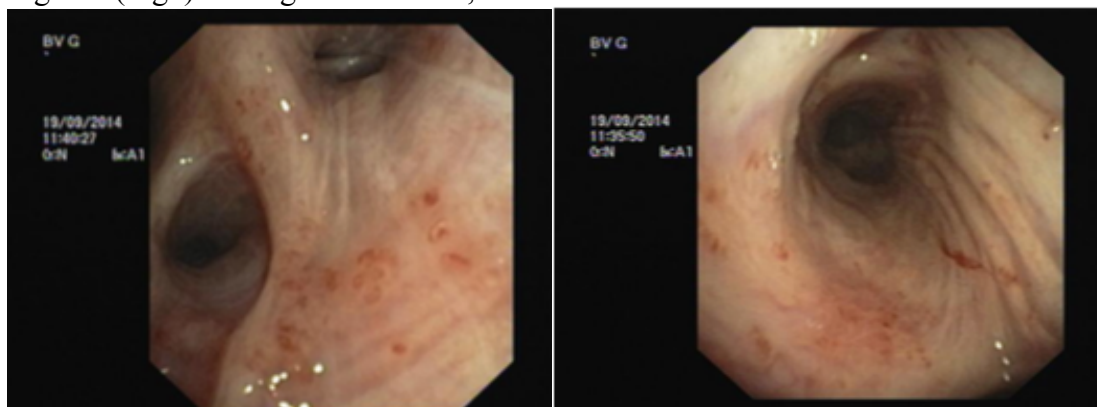


Figura4 (Fig4): Broncofibroscopia, setembro de 2014

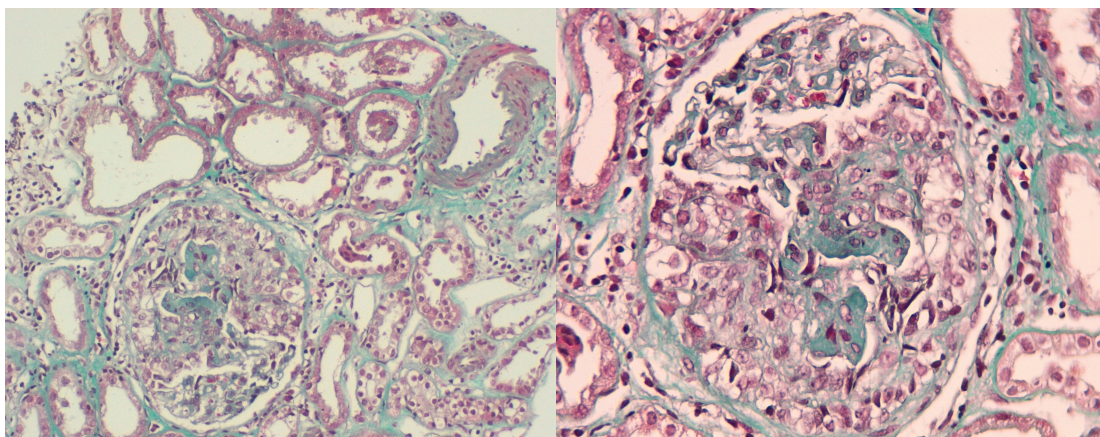


Figura 5 e 6 (Fig 5 e 6): Biópsia renal, ampliação de 200x e 400x, outubro de 2014

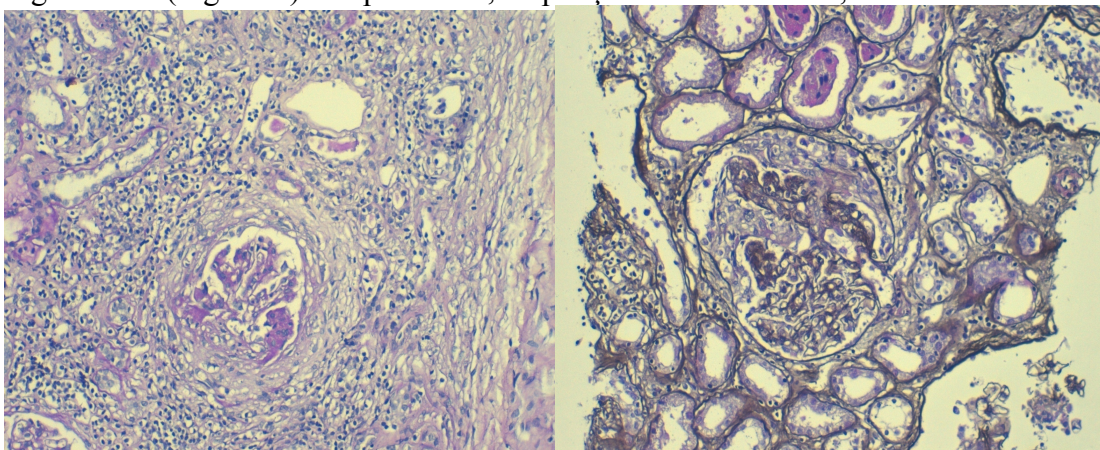


Figura 7 e 8 (Fig 7 e 8): Biópsia renal, coloração PAS 200x e coloração prata 400x



Figura 9 (Fig9): TC de tórax, outubro de 2016

Bibliografia

- [1] J. C. Jennette, "Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides," *Clin. Exp. Nephrol.*, vol. 17, no. 5, pp. 603–606, 2013.
- [2] M. Weiner and M. Segelmark, "The clinical presentation and therapy of diseases related to anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)," *Autoimmun. Rev.*, vol. 15, no. 10, pp. 978–982, 2016.
- [3] H. Xiao, P. Hu, R. J. Falk, and J. C. Jennette, "Overview of the Pathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis," *Kidney Dis.*, vol. 1, no. 4, pp. 205–215, 2015.
- [4] 1 G Zambetti, 1 M de Vincentiis, 1 A Greco, 1 C Marinelli, 2 M Fusconi, 1 GF Macri, 2 A Gallo, 1 A De Virgilio, "Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis," *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, vol. 29, no. 2, pp. 151–159, 2015.
- [5] B. Kubaisi, K. A. Samra, and C. S. Foster, "Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease): An updated review of ocular disease manifestations," *Intractable Rare Dis. Res.*, vol. 5, no. 2, pp. 61–69, 2016.
- [6] A. D. Mahr, T. Neogi, and P. A. Merkel, "Epidemiology of Wegener's granulomatosis: Lessons from descriptive studies and analyses of genetic and environmental risk determinants," *Clin. Exp. Rheumatol.*, vol. 24, no. 2 SUPPL. 41, 2006.
- [7] A. D. Mahr, T. Neogi, and P. A. Merkel, "Epidemiology of Wegener's granulomatosis: Lessons from descriptive studies and analyses of genetic and environmental risk determinants," *Clinical and Experimental Rheumatology*, vol. 24, no. 2 SUPPL. 41, 2006.
- [8] J. C. Jennette *et al.*, "2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides," *Revmatol.*, vol. 20, no. 4, pp. 5–15, 2013.
- [9] C. Pagnoux, "[Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis]" *Rev. Prat.*, vol. 58, no. 5, pp. 522–32, Mar. 2008.
- [10] P. M. K. Lutalo and D. P. D'Cruz, "Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis)," *J. Autoimmun.*, vol. 48–49, pp. 94–98, Feb. 2014.
- [11] F. Ferrario, A. Vanzati, D. Pilla, and F. Pagni, "[Pathology of the ANCA-associated vasculitides]" *G. Ital. Nefrol.*, vol. 30, no. 2, 2013.
- [12] Kidney Disease Improving Global Outcomes, "KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis," *Kidnet Int. Suppl.*, vol. 2, no. 2, pp. 1–274, 2012.
- [13] D. C. Cattran *et al.*, "Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis," *Kidney Int. Suppl.*, vol. 2, no. 2, pp. 139–274, 2012.
- [14] U. Specks *et al.*, "Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis," *N. Engl. J. Med.*, vol. 369, no. 5, pp. 417–27, 2013.

- [15] A. A. Vasculitis, R. Syed, A. Rehman, G. Valecha, and S. El-sayegh, "Review Article Pauci-Immune Crescentic Glomerulonephritis ;," vol. 2015, no. type I, 2015.
- [16] G. S. Hoffman *et al.*, "Wegener granulomatosis: An analysis of 158 patients," *Annals of Internal Medicine*, vol. 116, no. 6. pp. 488–498, 1992.
- [17] W. Cheungpasitporn *et al.*, "Rapidly progressive glomerulonephritis due to coexistent anti-glomerular basement membrane disease and fibrillary glomerulonephritis," *Clin. Kidney J.*, vol. 9, no. 1, p. sfv126, 2015.
- [18] H. Bazari, A. R. Guimaraes, and D. Ph, "Case 20-2012 : A 77-Year-Old Man with Leg Edema , Hematuria , and Acute Renal Failure," *N. Engl. J. Med.*, pp. 2503–2515, 2012.
- [19] P. A. Lyons *et al.*, "Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis," *N. Engl. J. Med.*, vol. 367, no. 3, pp. 214–223, 2012.